

Management of late preterm prelabour rupture of membranes

Citation for published version (APA):

van der Ham, D. P. (2013). *Management of late preterm prelabour rupture of membranes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20131002dh>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20131002dh](https://doi.org/10.26481/dis.20131002dh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY SAMENVATTING



SUMMARY

Premature prelabour rupture of membranes (PPROM) occurs in approximately 3% of all pregnancies, in 1.5% before 34 weeks of gestational age and in approximately 1.5% between 34 and 37 weeks. This means that in The Netherlands approximately 3,000 women are annually admitted to the hospital because of PPRM between 34 and 37 weeks. PPRM is associated with several clinical problems such as chorioamnionitis, ascending infections, neonatal sepsis, prematurity, abruption placentae, cord prolapse and possible risk of stillbirth.

International guidelines have different opinions on the treatment of near term prelabour rupture of membranes. Due to the lack of solid evidence treatment recommendations are based on small studies and expert opinions.

The lack of consensus and evidence on the management of prelabour rupture of membranes in late preterm women was the onset of this thesis and the *Induction of Labour versus Expectant management in women with Preterm Prelabour Rupture of Membranes between 34 and 37 weeks* (PPROMEXIL) trial.

At the start of the PPRMEXIL trial we performed a prior-to-belief questionnaire among gynaecologists and residents (**Chapter 1**). The knowhow and beliefs on 236 (20%) responders varied widely. Eighty two per cent of responders indicated that women were treated expectantly prior to the PPRMEXIL trial. The median estimated risk for neonatal sepsis in women with near term PROM when treated expectantly, was 5% with a very wide range (0% to 70%). This wide range of estimated outcomes was seen for all outcomes. This finding is concerning, because if assumptions of professionals are not in concordance with the real risks, the gut feeling of the professional might influence their policy more than solid evidence.

Within the Dutch Consortium an implementation study is planned to investigate the implementation of the results of several trials in daily practice.

In **Chapter 2** we systematically reviewed diagnostic methods for rupture of membranes. In the vast majority of the cases a diagnosis of ruptured membranes can be made on a patient's history and visualisation of amniotic fluid loss per vaginam or with speculum examination. However, in 10% of the cases the diagnosis is unclear. In our opinion there is no need for a diagnostic test in women with clear rupture of membranes, however in women where the diagnosis is equivocal a diagnostic test is needed. We therefore systematically reviewed the literature and limited our target population to women with doubtful rupture of membranes. Without language restrictions and with a broad search strategy

we identified over 3800 studies. After screening title and/or abstract we obtained 146 full manuscripts. We excluded 133 studies due to multiple reasons, of which inadequate test description (n=49) and an inappropriate study population (only unequivocal rupture of membranes or amniotic fluid obtained after artificial rupture of membranes; n=33) were the most common reasons.

An expert panel scored the remaining 13 studies. Only three studies passed our predefined criteria according to STARD and QUADAS criteria. These three studies diagnosed rupture of membranes with three different methods, i.e. pH-measurement, insulin-like growth factor binding protein-1 and alpha-fetoprotein. Due to the small studies (8 to 83 patients per study) and different methods we could not identify or recommend a particular test for the diagnosis of ruptured membranes.

We updated the findings of **Chapter 2** in an invited review to evaluate diagnostic accuracy studies for rupture of fetal membranes as is presented in **Chapter 3**. A new search yielded seven new studies. Overall sample sizes of these recent studies were small and most authors used different “*silver standard*” reference tests. The focus of recent diagnostic studies has been on two bedside test strips: insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and placental α -microglobulin-1 (PAMG-1). Compared to nitrazine or ferning test alone IGFBP-1 and PAMG-1 are more accurate. However, compared to the conventional testing (history, ferning, nitrazine test, speculum examination and ultrasound) these tests were not better. Although none of the studies used the golden standard (amniocentesis with infusion of a dye) as a reference test, the claimed sensitivity and specificity should be interpreted with caution. However, the use of a bedside test improved the confidence of clinicians about their diagnosis. In-vitro PAMG-1 is shown to be superior to IGFBP-1 when amniotic fluid is diluted with physiological saline solution. New biomarkers such as soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and Axl receptor tyrosine kinase (Axl), which are highly present in amniotic fluid and nearly absent in cervical-vaginal fluid, seem promising. However, as long as diagnostic test are not tested against the golden standard, the results of new studies will always be issue of debate.

Early detection of an intra-uterine infection and prevention of neonatal sepsis will be helpful in the management of women with PPRM. In **Chapter 4** we evaluated the capacity of C-reactive protein (CRP) to predict chorioamnionitis and/or neonatal sepsis. We systematically reviewed the literature and identified 200 relevant studies, five of which met the inclusion criteria. These studies reported on 381 patients, four studies reported on CRP as a predictor for histological chorioamnionitis, and four studies reported on CRP as a predictor for clinical chorioamnionitis. We were not able to identify a study in which

CRP was used as a predictor for neonatal sepsis. CRP was moderately predictive for the identification of histological chorioamnionitis. Studies on clinical chorioamnionitis were too heterogeneous to pool data. The single use of CRP to identify women and neonates at risk is not supported with current literature. However, as shown in **Chapter 9**, CRP has a predictive capacity in a prediction model to identify increased risk for neonatal sepsis.

Chapter 5 provides a detailed description of the study protocol. The PPROMEXIL trial was a multicentre randomised controlled open label trial, which was performed in 60 hospitals across The Netherlands. Women aged >18 years with preterm prelabour rupture of the fetal membranes between 34⁺⁰ and 37⁺⁰ weeks' gestation who had not delivered within 24 hours after rupture of membranes, were eligible for the trial.

If rupture of membranes occurred after 26⁺⁰ weeks and women had not delivered at 34⁺⁰ weeks they were also eligible for participation. Monochorionic multiple pregnancies, abnormal (non-reassuring) cardiotocogram, meconium stained amniotic fluid, signs of intrauterine infection, major fetal abnormalities, labour, HELLP syndrome or severe pre-eclampsia were exclusion criteria.

Women were randomised 1:1 for induction of labour (IoL) or expectant management (EM). If women were randomised for induction of labour this was planned as soon as feasible but within 24 hours after randomisation, the same was done in women who were scheduled for a Caesarean Section (e.g. in case of a breech presentation). If a woman was assigned to expectant management, she was treated according to local protocol in either an inpatient or outpatient setting until 37⁺⁰ weeks, or whenever there was a need to terminate pregnancy on maternal or fetal indication.

Research nurses who counselled eligible women and collected data on all research sites staffed the trial. Alongside the PPROMEXIL trial an economic analysis (**Chapter 10**) and a Quality of Life questionnaire was performed (results not presented in this thesis)

The primary outcome of the PPROMEXIL trial was the incidence of neonatal sepsis. Neonatal sepsis was defined as follows: (1) blood culture taken at birth found positive for bacteria or (2) two or more symptoms of infection within 72h after birth, plus one of the following: (a) positive blood culture (culture proven sepsis); (b) C-reactive protein >20 mmol/l (suspicion of sepsis); (c) positive surface cultures of a known virulent pathogen (suspicion of sepsis). When a local investigator classified a case as sepsis, or when criteria for sepsis were entered in the database, an independent panel of paediatricians judged the case to make a final diagnosis. Neonatal and maternal complications as well as mode of delivery and duration of hospital admission were registered as secondary outcome measurements.

A total of 520 women were needed to prove a reduction of neonatal sepsis of 7.5% when

treated expectantly to 2.5% after induction of labour. We considered it clinically not plausible that IoL would lead to an increased incidence and we therefore performed a power analysis on a one-sided test.

From January 1st 2007 until September 9th 2009 a total of 776 patients were eligible to participate in the PPROMEXIL trial. A total of 536 patients consented for participation and could be included in the trial. Four patients were excluded after randomisation. In Chapter 6 the results of the included 266 women (268 neonates) allocated to IoL and 266 women (270 neonates) allocated to EM are presented. There was no difference in baseline characteristics. Mean maternal age at inclusion was 29.5 years, 56% were nulliparous, 79% where of white ethnical origin and 24% smoked during pregnancy. EM prolonged pregnancy with 3.3 days. Neonatal sepsis occurred in seven (2.6%) new-borns after IoL and in 11 (4.1%) new-borns when women were treated expectantly (relative risk [RR] 0.64, 95% confidence interval [CI] 0.25 to 1.6). RDS was seen in 21 (7.8%, IoL) versus 17 neonates (6.3%, EM) (RR 1.3; 95% CI 0.67 to 2.3). Hypoglycaemia (RR 2.2; 95% CI 1.4 to 3.4) and hyperbilirubinemia (RR 1.5; 95%CI 1.1 to 1.9) were seen significantly more often in the IoL group. Caesarean section was performed in 36 (13%, IoL) versus 37 (14%, EM) women (RR 0.98; 95% CI 0.64 to 1.50). The risk for chorioamnionitis was reduced in the IoL group. No serious adverse events were reported.

Alongside the PPROMEXIL trial we updated a Cochrane meta-analysis on management of PPROM. Apart from the PPROMEXIL trial no additional trials could be included. Risk ratios were 1.06, 0.94, 0.87 and 0.83 for neonatal sepsis, culture proven neonatal sepsis, RDS and Caesarean Section rates, respectively. None of these risk ratios was statistically different.

Non-randomised women differed in baseline characteristics with respect to level of education (more educated), smoking (fewer smoked), maternal age (older), management (preferred EM) and gestation age at PPROM (earlier PPROM). Primary and secondary outcome were, however, comparable.

The incidence of neonatal sepsis was, however, lower than expected and therefore the PPROMEXIL study was underpowered. The liberal use of antibiotic therapy (overall 41% of all women received antibiotics during admission or labour) might have contributed to this lower incidence of neonatal sepsis. Although the PPROMEXIL study is the largest study published on this subject, the sample size was insufficient to demonstrate small differences on the primary outcome neonatal sepsis. Chorioamnionitis was seen more often in the EM-group. Although relationships between chorioamnionitis and adverse neonatal outcome have been demonstrated in very premature neonates, we doubt whether these findings can be extrapolated to our population. In contrast, other secondary neonatal outcomes were not different between both treatment strategies or were seen more often

in the IoL group (hypoglycaemia and hyperbilirubinemia). Taking into account that it has been shown that in preterm delivered infants, gestational age at delivery has a strong dose-dependent relationship with special educational need and that the updated meta-analysis did not favour IoL, we conclude that in pregnancies complicated by PPROM between 34 and 37 weeks of gestation IoL did not improve pregnancy outcome, compared to expectant management.

Because of the fact that the PPROMEXIL study was underpowered, and in view of uncertainty of the continuation of the other large on-going trial on the subject, the Australian PROMT trial, which was dependent on funding, we decided to set up a new trial called the PPROMEXIL-2 trial, aiming to randomise an additional 200 women. The results of this virtually similar trial as the PPROMEXIL trial are presented in **Chapter 7**.

Between December 2009 and January 2011 241 women were eligible for the study. Forty-three women refused randomisation and after randomisation 3 women had to be excluded because it became apparent that they did not fulfil inclusion criteria. In total, we randomised 100 women to IoL and 95 to EM.

Neonatal sepsis was seen in three (3.0%) neonates in the IoL-group versus 4 (4.1%) neonates in the EM-group (RR 0.74, 95%CI 0.17 to 3.2). Women in the IoL group delivered on average 3.5 days earlier. There were fewer Caesarean Sections in the IoL group. This difference, although not significant, was partly because of a higher number of planned Caesarean Sections in the EM-group. Secondary outcomes were similar between the PPROMEXIL and the PPROMEXIL-2 trial in respect to the majority of maternal and neonatal outcomes. In contrast to the PPROMEXIL trial (**Chapter 6**) we found no difference in the incidence of hypoglycaemia and hyperbilirubinemia.

Including both PPROMEXIL trials in the existing Cochrane meta-analysis with respect to neonatal sepsis, RDS and Caesarean Section, no difference could be found between IoL and EM based on more than 1400 neonates/women.

The incidence of neonatal sepsis in pregnancies complicated by near term PROM is low. Based on both PPROMEXIL trials and the updated meta-analysis we conclude that in our opinion there is enough evidence to prefer expectant management in these women.

Due to funding limitation the effect on adverse neonatal outcome such as stillbirth and neonatal death that have a (very) low incidence will probably never be found in a randomised controlled trial. We therefore performed a large retrospective study, using the Dutch nationwide perinatal database (PRN). Results from this study are presented in **Chapter 8**.

Between 1999 and 2006 we included all singleton pregnancies complicated by PPRM between 34⁺⁰ and 37⁺⁰ weeks gestational age. The interval between rupture of membranes and birth had to be at least 24 hours. Spontaneous preterm deliveries between 34⁺⁰ and 37⁺⁰ weeks served as controls. Pregnancies with congenital anomalies, PE/HELLP syndrome and/or growth restriction were excluded.

The PRN combines delivery records (LVR) and neonatal records (LNR), but the latter is not mandatory and therefore coverage of the LNR is only 68%. Because stillbirth occurs during pregnancy and is registered in the LVR record only, which covers 96% of all deliveries, we made a separate analysis for stillbirth.

In total 2,679 women within the PRN registry had PPRM between 34⁺⁰ and 37⁺⁰ weeks. 22,180 spontaneous deliveries without PPRM served as controls. Overall, 85 (3.2%) neonates had a neonatal sepsis in the PPRM group versus 565 (2.6%) in the control group (RR 1.25; 95%CI 0.99 to 1.6). The risk of meningitis was low (0.3%) but significantly increased in the PPRM group (RR 3.7; 95% CI 1.6 to 8.5). The risks of hypoglycaemia (RR 0.69), hyperbilirubinaemia (RR 0.77), oxygen therapy (RR 0.66), respiratory distress (RR 0.12) and airway infections (RR 0.42) were all significantly decreased in the PPRM group. Within the PROM group latency had no additional effect on the mode of delivery. In women with an interval between rupture of membranes between 72 and 119 hours and delivery, an increase in neonatal sepsis rate was seen compared to controls. Latency however decreases the incidences of hypoglycaemia and RDS. The cumulative stillbirth rate between 34⁺⁰ and 36⁺⁶ weeks in the PPRM group was significantly lower (0,009%) than the stillbirth rate in controls (0,066%) for the same period.

This retrospective database study has limitations with respect to coverage and accuracy; however, the size of this nationwide database minimizes this influence. Results of this study are in line with the PPRMEXIL trial. Although incidences of neonatal sepsis seem to be higher in the PROM group, other adverse neonatal outcome including stillbirth were significantly decreased when the interval between rupture of membranes and delivery increased. Therefore expectant management should be the treatment of choice in uncomplicated pregnancies with PROM near term.

Identification of women with a high risk for neonatal sepsis however might change expectant management into active management as neonatal sepsis is still a potentially life threatening risk. In **Chapter 9** we describe the development of a prediction model for neonatal sepsis based on antepartum parameters. For the development of this prediction model we used data from both PPRMEXIL trials. Data from randomised as well as non-randomised women who consented for follow-up registration were used for the model. In total data from 970 women could be analysed. In 33 neonates (3.4%) a neonatal sepsis occurred. We evaluated 13 potential antepartum predictors for neonatal sepsis. Miss-

ing data were imputed. We used multivariable logistic regression to develop a prediction model. Because this was the first model on this subject we allowed 5 events per predictor to be included in the model, dictating that a maximum of 6 predictors could be included in the model. A p-value of < 0.20 was used to keep the predictor in the model. Bootstrapping internally validated the model. Discriminative ability of the model was expressed as the area under the receiver operating curve and a calibration was performed with a calibration plot as well as a Hosmer and Lemeshow goodness-to-fit test. Overall performance of the model was quantified as the scaled Brier score.

The following antepartum characteristics were considered as candidate predictors: maternal age, parity, ethnicity, maternal smoking, maternal body mass index at start pregnancy, gestational age at PROM, antenatal administration of steroid, CRP level on admission, maternal white blood cell count, maternal temperature, positive vaginal culture (any pathogen and Group B streptococcus specific) and ante partum administration of antibiotics. From these antepartum parameters maternal age (OR 1.09 per year), maternal CRP (OR 1.01 per mmol/l), maternal temperature (OR 1.80 per °Celsius) and positive Group B streptococcus culture (OR 2.20) were associated with an increased risk of neonatal sepsis. The model had an area under the ROC-curve of 0.71 (95% CI 0.61 to 0.82). The goodness-to-fit ($p=0.32$) and adjusted Brier score 30% verified both good calibration and accuracy of the model.

We demonstrated that, based on ante partum parameters, it is possible to predict risk of neonatal sepsis more precisely.

In **Chapter 10** we present the results of an economic analysis, which was performed alongside the PPRoMEXIL trial. This economic analysis was done from a health care provider perspective, using a bottom-up approach to estimate resource utilisation, valued with unit costs reflecting actual costs. All direct medical costs were included. Costs were differentiated between antepartum cost, delivery costs and post partum costs and included maternal and neonatal admission, method of delivery, type of induction, outpatient visits, medication, laboratory testing, neonatal monitoring.

The mean costs per women were € 8,094 for induction and € 7,340 for expectant management (difference € 754; 95% CI - 335 to 1,802). The difference originates predominantly in the post partum period. Delivery costs were higher in women allocated to induction of labour. Antepartum costs were higher in expectant management. In conclusion, induction of labour seems not to reduce medical costs nor does it improve neonatal outcome.

This thesis has at least opened the global discussion about the management of late pre-term prelabour rupture of membranes. With the completion of the Australian PROMT

trial within the next year we will be able to execute an individual patient data (IPD) meta-analysis. This IPD meta-analysis will quite likely provide enough evidence to guide new international clinical guidelines.

Furthermore, the IPD meta-analysis will give the possibility to study subgroups and develop and validate prediction models in such way that we can individualise risk assessments for adverse neonatal (and maternal) outcome.

SAMENVATTING

Ongeveer 3% van alle zwangerschappen worden gecompliceerd door het prematuur breken van de vliezen voor het begin van de baring (PPROM). In 1.5% van alle zwangerschappen gebeurt dit voor de 34^{ste} zwangerschapsweek en in 1.5% tussen de 34^{ste} en 37^{ste} zwangerschapsweek. Jaarlijks worden er in Nederland ongeveer 3.000 zwangerschappen gecompliceerd door PPROM. PPROM is geassocieerd met diverse complicaties zoals chorioamnionitis, opstijgende infecties, neonatale sepsis, prematuriteit, abruptio placentae, navelstreng prolaps en een mogelijk verhoogd risico op antepartum en intrapartum sterfte.

Internationale richtlijnen adviseren verschillend ten aanzien van de behandeling van patiënten met PPROM. Door gebrek aan voldoende goed wetenschappelijk onderzoek zijn adviezen gebaseerd op kleine series en zogenaamde expert opinions.

Het gebrek aan goed wetenschappelijk bewijs en een valide onderbouwing van de huidige adviezen rondom het beleid bij patiënten met PPROM was de aanleiding voor dit proefschrift en de *Induction of Labour versus Expectant management in women with Preterm Prelabour Rupture of Membranes between 34 and 37 weeks (PPROMEXIL)* studie.

Bij aanvang van de PPROMEXIL studie hebben we een prior-to-belief vragenlijst afgenomen onder gynaecologen en arts-assistenten gynaecologie (**Hoofdstuk 1**). De kennis en verwachtingen onder de 236 (20%) respondenten varieerde sterk. Tweeëntachtig procent van de respondenten gaf aan dat er voor het begin van de PPROMEXIL studie een afwachtend beleid werd gevoerd bij vrouwen met PPROM. Gevraagd naar het geschatte risico op een neonatale sepsis bij een afwachtend beleid was het antwoord gemiddeld 5%, echter de ingeschatte risico's varieerden sterk (0% tot 70%). Een vergelijkbare brede spreiding tussen geschatte risico's werd gezien bij alle gevraagde uitkomsten. Deze bevinding is verontrustend, immers als het geschatte risico van een zorgverlener niet overeenkomt met het werkelijke risico dan reist de vraag in hoeverre het onderbuikgevoel van de zorgverlener (mede) bepalend is voor het voorgestelde beleid. Dit maakt implementatie studies naar de effectuering van studieresultaten in de dagelijkse praktijk noodzakelijk. Deze implementatie studies worden inmiddels verricht binnen het *Dutch Consortium for Women's Health and Reproductivity Studies* (www.studies-obsgyn.nl), waarvan de PPROMEXIL studie één van de studies is.

De diagnose van gebroken vliezen kan bij de meerderheid (90%) van de patiënten worden gemaakt op basis van anamnese en het feit dat er bij lichamelijk onderzoek duidelijk vochtverlies per vaginam is of dat dit wordt gezien bij speculum onderzoek. In **Hoofdstuk**

2 hebben wij een systematische review verricht voor die groep vrouwen waarbij de diagnose gebroken vliezen onduidelijk blijft. Voor deze groep patiënten is een betrouwbare diagnostische test wenselijk. Met als doelpopulatie vrouwen met dubieus gebroken vliezen werd een systematische review uitgevoerd. Een brede zoekstrategie zonder taalrestricties leverde initieel meer dan 3800 titels van studies op. Na het screenen van titel en samenvatting op relevantie, bleven 146 studies over waarvan het volledige manuscript werd opgevraagd. In totaal werden 133 studies om verschillende redenen geëxcludeerd. Hierbij waren een onduidelijke beschrijving van de gebruikte test (n=49) en een niet overeenkomende doelgroep (alleen patiënten met zeker gebroken vliezen of vruchtwater verkregen na een vruchtwaterpunctie; n=33) de meest voorkomende redenen.

De resterende 13 studies werden door een panel van experts gescoord. Uiteindelijk bleken drie studies te voldoen aan de vooraf gedefinieerde inclusie criteria. De gebruikte diagnostische test in de drie studies was verschillend (pH meting, insulin-like growth factor binding protein-1 en alpha-fetoprotein). De verschillende methodes en de kleine studie omvang (8 tot 83 patiënten per studie) maakten het onmogelijk om een advies te kunnen geven over een diagnostische test bij vrouwen met dubieus gebroken vliezen.

Naar aanleiding van de resultaten in **Hoofdstuk 2** werd op invitatie een aanvullend review geschreven waar de meest recente literatuur werd gereviewd. De resultaten van dit review staan beschreven in **Hoofdstuk 3**. Dezelfde zoekstrategie als gebruikt in **Hoofdstuk 2** leverde zeven nieuwe studies op. Over het algemeen was het aantal patiënten per studie gering en gebruikten de onderzoekers verschillende “*zilveren standaarden*” als referentie test. De focus van de meeste studies was gericht op twee verschillende testen: insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) en placentale α -microglobulin-1 (PAMG-1). De accuratesse van IGFBP-1 en van PAMG-1 zijn in vergelijking met het verrichten van alleen een pH-test of een varentest beter. Echter in vergelijking met de conventionele test methode (een combinatie van anamnese, varentest, pH-test, speculumonderzoek en echografische onderzoek) zijn deze diagnostische testen niet beter. Ondanks het feit dat geen enkele studie de gouden standaard (amnioninfusie met een kleurstof) gebruikte en de geclaimde sensitiviteit en specificiteit van de testen met enige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd, blijkt dat het gebruik van deze nieuwe testen het vertrouwen van de behandelaar in het stellen van de juiste diagnose versterkt. In-vitro is PAMG-1 beter dan IGFBP-1 voor de detectie van vruchtwater wanneer vruchtwater wordt verdund met fysiologisch zout. Nieuwe biomarkers (zoals soluble intercellular adhesion molecule-1 [sICAM-1] en Axl receptor tyrosine kinase [Axl]) met een hoge concentratie in vruchtwater en een vrijwel afwezige concentratie in cervico-vaginale afscheiding lijken veelbelovend. Echter zo lang nieuwe diagnostische testen niet worden gevalideerd tegen

de gouden standaard zal de betrouwbaarheid en toepasbaarheid van deze nieuwe testen altijd onderwerp van discussie blijven.

Bij de behandeling van vrouwen met PPROM zou een vroege opsporing van een intra-uteriene infectie en van neonatale sepsis zeer welkom en behulpzaam zijn. In **Hoofdstuk 4** hebben we geëvalueerd of C-reactive protein (CRP), een acuut fase eiwit, geschikt is om intra-uteriene infecties en/of neontale sepsis te kunnen voorspellen. We hebben de literatuur systematisch gereviewd, dit leverde 200 relevante studies op. Hiervan voldeden vijf aan de inclusie criteria. De studies includeerden gezamenlijk 381 patiënten. Vier studies evalueerden de toepasbaarheid van CRP als een voorspeller voor een histologische chorioamnionitis en vier studies evalueerden de toepasbaarheid van CRP als een voorspeller voor klinische chorioamnionitis. Geen enkele studie evalueerde de toepasbaarheid van CRP als een voorspeller voor neonatale sepsis. CRP bleek een matige voorspeller voor de identificatie van histologische chorioamnionitis te zijn. De studies die de toepasbaarheid van CRP als voorspeller van klinische chorioamnionitis onderzochten waren te heteroog om de data te poolen. Het gebruik van alleen een CRP bepaling voor het identificeren van vrouwen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een chorioamnionitis of een neonatale sepsis kan op basis van de huidige literatuur niet worden ondersteund. Echter, zoals in **Hoofdstuk 9** beschreven, is CRP wel een voorspellende parameter in het predictie model voor het identificeren van een verhoogd risico op neonatale sepsis.

Hoofdstuk 5 geeft een gedetailleerde beschrijving van het studieprotocol van de PPROMEXIL studie. De PPROMEXIL studie is een multicenter, gerandomiseerde, open label studie. De studie werd uitgevoerd in 60 Nederlandse ziekenhuizen. Vrouwen >18 jaar met gebroken vliezen gedurende ten minste 24 uur en met een zwangerschapsduur tussen de 34⁺⁰ en 37⁺⁰ weken konden worden geïncludeerd in de studie.

Indien de vliezen na 26⁺⁰ weken zwangerschapsduur waren gebroken en deze vrouwen bij 34⁺⁰ weken nog niet bevallen waren, konden zij eveneens deelnemen aan de studie. Monochoriale meerlingen, afwijkende cardiotocografie (CTG) registratie, meconium houdend vruchtwater, tekenen voor intra-uteriene infectie, ernstige congenitale afwijkingen, in partu zijn, HELLP syndroom of ernstige pre-eclampsie waren exclusie criteria.

Vrouwen werden gerandomiseerd 1:1 tussen inleiding van de baring (IoL) en afwachting beleid (EM). Indien een vrouw werd gerandomiseerd voor IoL dan werd dit zo snel als mogelijk gepland na randomisatie. Begin van de inleiding van de baring moest plaatsvinden maximaal 24 uur na randomisatie. Hetzelfde gold voor vrouwen waarbij een sectio gepland was (b.v. bij een stuitligging). Indien een vrouw werd gerandomiseerd voor EM dan werd zij behandeld volgens lokaal protocol tot 37⁺⁰ weken zwangerschapsduur. Be-

geleiding kon plaatsvinden door een klinische opname of door thuismonitoring. Indien er een maternale of foetale noodzaak was de zwangerschap voor de 37⁺⁰ weken te termineren dan werd de vrouw eerder ingeleid.

Counseling en dataverzameling van de studie vond lokaal plaats door researchmedewerkers. Parallel aan de PPROMEXIL studie werd een economische analyse (**Hoofdstuk 10**) en een kwaliteit-van-leven vragenlijst uitgevoerd (resultaten van de kwaliteit van leven studie zijn niet weergegeven in dit proefschrift).

De primaire uitkomst van de PPROMEXIL studie is de incidentie neonatale sepsis. Neonatale sepsis is gedefinieerd als: (1) een positieve bacteriële bloedkweek afgenomen bij geboorte, of (2) twee of meer symptomen van een infectie binnen 72 uur na geboorte plus een van de volgende items: (a) positieve bloedkweek (kweek positieve sepsis); (b) CRP > 20 mmol/l (verdenking sepsis); (c) positieve oppervlakte kweek van een bekende virulente pathogeen (verdenking sepsis). Indien de lokale onderzoeker een neonat classificeerde als sepsis of indien tenminste één van de criteria voor sepsis was ingevoerd in de database werd de casus beoordeeld door een onafhankelijk panel van kinderartsen voor een definitieve diagnose. Neonatale en maternale complicaties, manier van bevalling en duur van de ziekenhuisopname werden geregistreerd als secundaire uitkomsten. Om een afname van de incidentie sepsis van 7,5% bij een afwachtend beleid naar 2,5% bij een actief (inleidend) beleid aan te tonen waren 520 vrouwen nodig. Omdat wij het niet plausibel achtten dat het inleiden van de baring zou leiden tot een verhoogd risico op sepsis werd de power-analyse eenzijdig uitgevoerd.

Tussen 1 januari 2007 en 9 september 2009 werden 776 vrouwen gevraagd voor deelname aan de PPROMEXIL studie. In totaal gaven 536 vrouwen toestemming voor deelname en konden worden geïncludeerd in de PPROMEXIL studie. Na randomisatie moesten vier patiënten worden geëxcludeerd. De resultaten van de 266 vrouwen (268 neonaten) die werden gerandomiseerd voor IoL en de 266 vrouwen (270 neonaten) die werden gerandomiseerd voor EM staan beschreven in **Hoofdstuk 6**. Er was geen verschil in baseline karakteristieken. De gemiddelde maternale leeftijd bij inclusie bedroeg 29,5 jaar, 56% van de vrouwen was nullipara, 79% hadden een blanke etniciteit en 24% rookten gedurende de zwangerschap. Een afwachtend beleid verlengde de zwangerschap met gemiddeld 3.3 dagen. Bij zeven kinderen (2.6%) werd na het inleiden van de baring een neonatale sepsis gediagnostiseerd ten opzichte van elf kinderen (4.1%) na afwachtend beleid (relatieve risico [RR] 0.64, 95% betrouwbaarheidsinterval [CI] 0.25 tot 1.6). Respiratory distress syndroom (RDS) werd gezien bij 21 (7.8% IoL-groep) versus 17 (6.3%, EM-groep) neonaten (RR 1.3; 95%CI 0.67 tot 2.3). Hypoglykemie (RR 2.2; 95% CI 1.4 tot 3.4) en hyperbilirubinemie (RR 1.5; 95% CI 1.1 tot 1.9) werden significant vaker gezien bij neonaten na het

inleiden van de baring. Zesendertig (13%) vrouwen kregen een sectio in de IoL-groep versus 37 (14%) in de EM-groep (RR 0.98; 95% CI 0.64 tot 1.5). Het risico op chorioamnionitis was verhoogd in de EM-groep. Er deden zich gedurende de studie geen ernstige complicaties voor.

De resultaten van de PPROMEXIL studie werden opgenomen in een geüpdatete Cochrane meta-analyse. Behalve de PPROMEXIL studie waren er in de tussenliggende periode geen nieuwe studies. De risk ratio's van de geüpdatete meta-analyse waren 1.06, 0.94, 0.87 en 0.83 voor respectievelijk klinische neonatale sepsis, kweek bevestigde neonatale sepsis, RDS en het sectio percentage. Deze resultaten waren geen van allen statistisch verschillend.

De niet gerandomiseerde vrouwen die toestemming gaven voor het vervolgen van hun data verschilden van de gerandomiseerde vrouwen in relatie tot het opleidingsniveau (hoger opgeleid), roken (minder), maternale leeftijd (ouder), beleid (wens tot een afwachtend beleid) en zwangerschapsduur ten tijde van het breken van de vliezen (prematuurder). Primaire en secundaire uitkomsten van de niet gerandomiseerde vrouwen waren desalniettemin vergelijkbaar.

De incidentie neonatale sepsis was lager dan verwacht, derhalve was de PPROMEXIL studie onvoldoende gepowerd. Het laagdrempelig gebruik van antibiotica (41% van de zwangere vrouwen kreeg antibiotica toegediend tijdens opname en/of de bevalling) kan hebben bijgedragen tot een lager dan verwachte incidentie neonatale sepsis. Ondanks het feit dat de PPROMEXIL studie de grootste gepubliceerde studie naar de behandeling van vrouwen met PPROM is, was de omvang van de onderzoeksgroep te klein om een (klein) verschil in de primaire uitkomst (neonatale sepsis) te kunnen aantonen. Wel werd chorioamnionitis vaker gezien wanneer een afwachtend beleid werd gevoerd. In de literatuur is er een relatie aangetoond tussen chorioamnionitis en slechte neonatale uitkomsten. Deze relatie werd echter gevonden bij zeer premature neonaten en derhalve twijfelen wij of deze uitkomsten kunnen worden toegepast in onze populatie. In tegenstelling tot chorioamnionitis werden geen verschillen gevonden bij overige secundaire uitkomsten of was de incidentie van secundaire uitkomsten hoger (hypoglykemie en hyperbilirubinemie) bij de patiënten in de IoL-groep. Dit samen met een eerder gevonden lineaire relatie tussen termijn van bevalling en noodzaak voor speciaal onderwijs (meer speciaal onderwijs bij kortere zwangerschapsduur bij bevalling) en de resultaten van de geüpdatete meta-analyse leidt tot de conclusie dat vrouwen waarbij de zwangerschap wordt gecompliceerd door PPROM tussen 34 en 37 weken het inleiden van de baring de uitkomst van de zwangerschap niet verbetert in vergelijking met een afwachtend beleid.

Door het gebrek aan power van de initiële PPROMEXIL studie en het mogelijk voortijdig

stoppen van een vergelijkbare Australische studie door gebrek aan financiering, besloten we om een additionele tweede studie te starten onder de naam PPROMEXIL-2. In deze PPROMEXIL-2 studie werden 200 extra patiënten gerandomiseerd. De resultaten van de PPROMEXIL-2 studie waren overeenkomstig met die van de PPROMEXIL studie en worden beschreven in **Hoofdstuk 7**.

Tussen december 2009 en januari 2011 werden 241 vrouwen gevraagd voor deelname aan de studie. Drieënveertig gaven geen toestemming en drie vrouwen werden na randomisatie geëxcludeerd omdat ze retrospectief niet aan de inclusiecriteria voldeden. In totaal werden 100 vrouwen gerandomiseerd voor IoL en 95 voor EM.

Neonatale sepsis werd gezien bij drie (3.0%) neonaten in de IoL-groep versus vier (4.1%) in de EM-groep (RR 0.74, 95%CI 0.17 tot 3.2). Vrouwen in de IoL-groep bevielden gemiddeld 3.5 dagen eerder. Het sectio percentage was lager in de IoL-groep, echter dit verschil was niet statistisch significant en was grotendeels te verklaren door het hoge aantal geplande sectio's in de EM-groep. De secundaire uitkomsten van de PPROMEXIL-2 studie waren vergelijkbaar met die van de PPROMEXIL studie. In tegenstelling tot de PPROMEXIL studie (**Hoofdstuk 6**) vonden wij geen verschil in de incidentie hypoglykemie en hyperbilirubinemie.

Wanneer we de resultaten van de PPROMEXIL studies opnemen in de Cochrane meta-analyse kunnen we geen verschil vinden met betrekking tot neonatale sepsis, RDS en percentage sectio's in een totale groep van meer dan 1400 vrouwen/neonaten.

Samenvattend kan worden gesteld dat de incidentie van neonatale sepsis laag is. Gebaseerd op de resultaten van de PPROMEXIL studies en de geüpdatete Cochrane meta-analyse is onze conclusie dat er voldoende bewijs is om vrouwen met PPROM tussen de 34 en 37 weken zwangerschapsduur expectatief te behandelen.

Ernstige neonatale uitkomsten zoals intra-uteriene vruchtdood (IUVD) en neonatale sterfte hebben een (zeer) lage incidentie en zullen vrijwel nooit worden gevonden in randomised controlled trials. Om een uitspraak hierover te kunnen doen hebben wij een retrospectieve studie verricht gebruikmakend van de landelijke perinatale registratie (PRN). De resultaten van deze studie staan beschreven in **Hoofdstuk 8**.

Voor deze studie werden over de periode 1999 tot en met 2006 alle eenlingzwangerschappen met meer dan 24 uur gebroken vliezen en een zwangerschapsduur van 34⁺⁰ tot 37⁺⁰ weken geïnccludeerd. Vrouwen die spontaan bevielden tussen 34⁺⁰ en 37⁺⁰ weken zonder langdurig gebroken vliezen dienden als controle patiënten. Exclusiecriteria waren congenitale afwijkingen, pre-eclampsie/HELLP syndroom en/of intra-uteriene groeivertraging.

De PRN combineert de bevallingsgegevens (LVR) met de neonatale registratie (LNR). Deze

laatste is een niet verplichte registratie waardoor de LNR een dekking van slechts 68% heeft. Omdat een IUVD in de LVR wordt geregistreerd, welke een registratiegraad van 95% heeft, hebben we een separate analyse verricht voor deze uitkomst.

In totaal konden 2.679 vrouwen worden geïdentificeerd met PPRM tussen 34⁺⁰ en 37⁺⁰ weken. 22.180 vrouwen bevelen spontaan zonder PPRM en dienden als controle. De incidentie neonatale sepsis was 3.2% (85 neonaten) in de PPRM groep versus 2.6% (565 neonaten) in de controle groep (RR 1.25 95% CI 0.99 tot 1.6). Het risico van meningitis was laag (0.3%) in de PPRM groep maar significant hoger dan in de controle groep (RR 3.7, 95%CI 1.6 tot 8.5). De risico's van hypoglykemie (RR 0.69), hyperbilirubinemie (RR 0.77), noodzaak tot beademing (RR 0.66), RDS (RR 0.12) en luchtweginfecties (RR 0.42) waren allen significant verlaagd in de PPRM groep.

De duur van gebroken vliezen binnen de PPRM groep had geen effect op de manier van bevallen. In vergelijking met de controle groep had de groep vrouwen waarbij de vliezen tussen 72 en 119 uur gebroken waren een verhoogd risico op het krijgen van een neonatale sepsis. Toename van de duur van gebroken vliezen leidde echter ook tot een afname van het risico op hypoglykemie en RDS. De cumulatieve incidentie van een IUVD tussen 34⁺⁰ en 36⁺⁶ weken zwangerschapsduur was in de PPRM groep significant lager (0.009%) dan in de controle groep (0.066%).

Hoewel de retrospectieve opzet van deze studie haar beperkingen heeft met name in relatie tot de dekking en compleetheid van de data vermindert de grootte van de studie deze beperkingen. De resultaten van deze retrospectieve studie komen overeen met de resultaten van die in de PPRMEXIL studies. Hoewel de incidentie van neonatale sepsis in de PPRM groep hoger lijkt dan in de controle groep nemen de risico's op andere uitkomsten waaronder IUVD af naarmate het interval tussen het breken van de vliezen en de geboorte toeneemt. Ook deze studie ondersteunde het advies dat in verder ongecompliceerde zwangerschappen die worden gecompliceerd door PPRM tussen 34⁺⁰ en 37⁺⁰ weken zwangerschapsduur een afwachtend beleid de voorkeur heeft boven het inleiden van de baring.

De identificatie van vrouwen met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een neonatale sepsis kan het afwachtende beleid bij deze vrouwen veranderen in een actief beleid (inleiding van de baring) omdat een neonatale sepsis nog steeds een potentieel levensbedreigende aandoening is voor de neonat. In **Hoofdstuk 9** beschrijven we de ontwikkeling van een predictiemodel voor het identificeren van neonatale sepsis gebaseerd op antepartum parameters. Voor de ontwikkeling van dit predictiemodel hebben we gebruik gemaakt van de data uit de PPRMEXIL studies. Zowel de data van de gerandomiseerde als de niet gerandomiseerde patiënten werden hiervoor gebruikt. In totaal

konden zodoende de data van 970 vrouwen worden geanalyseerd. Bij 33 (3.4%) van de neonaten werd een neonatale sepsis gediagnostiseerd. Dertien potentieel voorspellende antepartum parameters werden geëvalueerd in dit model. Omdat dit het eerste predictiemodel was voor het identificeren van neonatale sepsis bij vrouwen met PPROM werden 5 events per predictor geaccepteerd. Derhalve kon een maximum van 6 parameters worden opgenomen in het predictiemodel. Om een parameter in het model te laten werd een afkapwaarde van $p < 0.20$ gekozen. De validatie van het model werd gedaan door middel van bootstrapping. Het discriminatieve vermogen van het model werd uitgedrukt als de area under the receiver operating curve en het model werd gekalibreerd met een kalibratie-plot en een Hosmer en Lemshow goodness-to-fit test. De bruikbaarheid van het model werd gekwantificeerd door middel van een scaled Brier score.

Maternale leeftijd, pariteit, etniciteit, roken, maternale body mass index bij het begin van de zwangerschap, zwangerschapsduur ten tijde van het breken van de vliezen, toediening van corticosteroïden, CRP waarde bij opname, leukocyten bepaling, maternale temperatuur, positieve vaginakweek (ieder pathogeen en groep B streptococcus specifiek) en toediening van antibiotica voor de baring werden geanalyseerd als mogelijk voorspellende parameters. Hiervan bleken maternale leeftijd (OR 1.09 per jaar), matернаal CRP waarde (OR 1.01 per mmol/l), maternale temperatuur (OR 1.80 per °Celsius) en positieve groep B streptococcus kweek (OR 2.20) geassocieerd met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een neonatale infectie. Het model had een area under the ROC-curve van 0.71 (95% CI 0.61 tot 0.82). De goodness-to-fit ($p=0.32$) en adjusted Brier score (30%) toonden een goede kalibratie en accuratesse van het model.

Concluderend is het dus mogelijk om neonatale sepsis op basis van antepartum parameters beter te kunnen voorspellen. Echter een betere voorspelling dan een maximaal risico van 20% is niet te maken.

In **Hoofdstuk 10** worden de resultaten van de economische analyse gepresenteerd welke gelijktijdig met de PPRMEXIL studie werd uitgevoerd. Deze economische analyse is gericht vanuit het oogpunt van de behandelaar. Hierbij is gebruikt gemaakt van een zogenaamde bottom-up benadering om een schatting te maken van zorgkosten. Alle directe medische kosten werden meegenomen. De kosten werden onderverdeeld in antepartum kosten, durante partum kosten en post partum kosten. De kosten bevatten maternale en neonatale opname kosten, kosten voor de bevalling, methode van inleiding, polikliniekbezoeken, medicatie, laboratorium onderzoeken en neonatale monitoringskosten.

De gemiddelde kosten per vrouw waren € 8.094 voor patiënten in de IoL-groep en € 7.340 voor patiënten in de EM-groep (verschil € 754, 95%CI € -355 tot € 1.802). Het verschil wordt voornamelijk veroorzaakt door de post partum kosten. Kosten rondom de

bevalling waren hoger in de IoL-groep. Antepartum kosten waren hoger in de EM-groep. Concluderend kan worden gesteld dat inleiden van de baring de zorgkosten niet vermindert noch verbetert het de neonatale uitkomsten.

Dit proefschrift heeft de wereldwijde discussie over de behandeling van patiënten met PPROM heropend. Zodra de inclusie van de nog lopende Australische PROMT studie gereed is, zullen we in staat zijn een individuele patiënten data (IPD) meta-analyse uit te voeren. Deze IPD meta-analyse zal zeer waarschijnlijk voldoende wetenschappelijk bewijs leveren om internationale richtlijnen verder aan te passen.

Daarnaast geeft de IPD meta-analyse ons de mogelijkheid om subgroepen beter te analyseren en predictiemodellen verder extern te valideren zodat we een verdere stap kunnen maken in het individualiseren van het risico op (ernstige) neonatale en maternale uitkomsten.

